

УТВЕРЖДЕНО
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО
по фармацевтической разработке лекарственных средств
для применения в педиатрической практике

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство устанавливает единые подходы к фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике (далее – лекарственные препараты для детей) в дополнение к положениям Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 и Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

2. Руководство содержит дополнительные требования по фармацевтической разработке лекарственных препаратов для детей в возрасте от рождения до 18 лет. Настоящее Руководство следует рассматривать в совокупности с другими актами Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.

3. Важнейшими задачами для разработки лекарственных препаратов для детей, соответствующих их возрасту, являются обеспечение детей целевой возрастной группы (групп) лекарственными препаратами стабильного качества с положительным соотношением «польза – риск», их адекватной восприимчивости пациентами и не создающих ненужную нагрузку на пациентов и (или) лиц, обеспечивающих уход за ними.

4. Физические, метаболические и психологические процессы, присущие росту детей от рождения до взрослого состояния, свидетельствуют, что детей нельзя рассматривать в качестве маленьких взрослых, а также в качестве однородной группы. Как следствие, клинические исследования с участием взрослых необязательно являются прогностическими для детей. Поэтому, во многих случаях в целях подтверждения безопасности и эффективности лекарственного препарата для всех возрастных групп детей проводятся клинические исследования с участием детей всех возрастных групп. Кроме того, лечение детей лекарственными препаратами создает специфические фармацевтические проблемы, которые могут зависеть от возраста (например, младенцы не могут проглотить таблетки стандартного размера, новорожденным могут потребоваться очень маленькие объемы парентерального лекарственного препарата, чтобы избежать перегрузки объемом и т. д.). Поэтому дети должны принимать лекарственные препараты соответствующие возрасту, фармацевтический дизайн которых должен соответствовать их назначению в целевой возрастной группе (группах).

5. Дети отличаются друг от друга в отношении приемлемости и предпочтения различных лекарственных форм. Возраст ребенка, его индивидуальное состояние здоровья, поведение, инвалидность,

наследственность и культура в настоящее время рассматриваются в качестве наиболее вероятных факторов, определяющих приемлемость лекарственной формы лекарственного препарата для ребенка и ее предпочтение. Вместе с тем, начальную фармацевтическую разработку готовых лекарственных препаратов для детей необходимо сосредоточить на минимальном количестве приемлемых лекарственных форм, способных удовлетворить потребности большинства детей в целевой возрастной группе (группах). Этого можно достичь путем разработки лекарственных форм, облегчающих введение ряда доз и являющихся приемлемыми для детей разных возрастов.

6. Настоящее Руководство позволяет отказаться от практики применения у детей лекарственных препаратов не предназначенных для педиатрической популяции или аптечного изготовления лекарственных препаратов для детей и обеспечить:

преимущество фармацевтической разработки и последующей экспертизы регистрационного досье лекарственных препаратов для детей (воспроизведенных, инновационных, существующих и новых);

оптимальную скорость разработки лекарственных препаратов для детей;

реализуемость промышленного выпуска лекарственных препаратов, подходящих для применения у детей.

7. Основные положения настоящего Руководства необходимо учитывать в ходе фармацевтической разработки всех лекарственных препаратов для детей, информация о которой приводится в регистрационном досье лекарственного препарата для детей. В зависимости от стадии разработки, настоящее Руководство также учитывается при составлении планов клинических исследований с участием детей.

8. По мере накопления клинических и фармацевтических данных во время разработки и последующего жизненного цикла лекарственного препарата, содержание фармацевтического дизайна готового лекарственного препарата для детей в раннем клиническом исследовании может отличаться от его содержания в заключительных исследованиях, необходимых для получения разрешения на производство и реализацию. В ходе начальной разработки необходимо сосредоточиться на пригодности и безопасности предлагаемого лекарственного препарата для детей. По меньшей мере, необходимо рассмотреть с точки зрения приемлемости вопросы выбора пути введения, лекарственной формы, потребностей в дозе (пределов дозирования), вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата для детей, устройства для его введения. При надлежащем обосновании в начальных клинических исследованиях допустимо использовать предварительный лекарственный препарат (лекарственный препарат, разрешенный для клинических исследований). Однако это не освобождает заявителя от необходимости разработки готового лекарственного препарата для детей, который будет производиться и контролироваться в промышленных условиях. Таким образом, предварительные, разрешенные для клинических исследований готовые лекарственные препараты, только на основании указания сведений о возможности их применения у детей в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) не должны получать одобрения уполномоченных органов для производства и реализации, без дополнительных обоснований и надлежащих проверок. Переход от предварительного, разрешенного для клинических исследований готового лекарственного препарата для детей к лекарственному

препарату, производимому в промышленных условиях, всегда должен быть обоснован соответствующими связующими исследованиями на протяжении разработки.

9. По мере накопления знаний фармацевтическими производителями следует пересматривать полезность (практичность), качество, безопасность или эффективность разрешенных готовых лекарственных препаратов для детей в интересах детей и лиц, обеспечивающих уход за ними.

10. Настоящее Руководство не содержит описания каких-либо аспектов фармацевтической разработки готовых лекарственных препаратов для детей, также применяющихся к готовым лекарственным препаратам для взрослых. Настоящее Руководство не следует рассматривать как содержащее исчерпывающую информацию и исключаящее наличие других аспектов, значимых для фармацевтической разработки готовых лекарственных препаратов для детей. Отклонение от настоящего Руководства связанное с наличием других аспектов, значимых для фармацевтической разработки готовых лекарственных препаратов для детей должно быть обосновано производителем фармацевтической продукции. Перечисленные в настоящем Руководстве примеры не следует рассматривать в качестве единственно возможных вариантов.

II. Определения

11. Для целей настоящего Руководства используются понятия и определения которые означают следующее:

«верификация модификации лекарственной формы для детей (verification of a modification)» – подтверждение того, что предлагаемая модификация лекарственной формы не изменяет фармацевтических

характеристик первоначального лекарственного препарата для детей и не оказывает отрицательного влияния на его безопасность и (или) эффективность, полученное на основании новых результатов (био)аналитических исследований, данных научной литературы и практического опыта;

«готовый лекарственный препарат для детей (paediatric medicine product, paediatric medicinal product)» – лекарственный препарат для детей в потребительской упаковке с вложенным в нее дозирующим устройством и устройством для введения, а также инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш);

«лекарственный препарат для детей, соответствующий их возрасту (age-appropriate paediatric medicine)» – лекарственный препарат, фармацевтический дизайн которого позволяет использовать его в целевой возрастной группе (группах) детей;

«лекарственный препарат для детей (paediatric preparation)» – лекарственный препарат в лекарственной форме детской дозировки (например, таблетки 5 мг, раствор для инъекций 5 мг/мл), или в лекарственной форме, позволяющей при однократном применении обеспечить детскую дозировку, содержащийся в упаковке с соответствующей маркировкой (например, раствор для инъекций 5 мг/мл, 1 мл = 5 мг или 2 мл = 10 мг);

«лекарственная форма для детей (paediatric formulation)» – дозированная лекарственная форма лекарственного препарата для детей определенного состава;

«модификация (modification)» – совокупность операций перед введением лекарственного препарата для детей, проводимых с целью его доставки пациенту на основе альтернативной стратегии (например,

улучшения доступности лекарственного препарата для пациента или коррекции дозы);

«предварительный лекарственный препарат или лекарственный препарат, разрешенный для клинических исследований (preliminary preparation (as called enabling preparation)» – лекарственный препарат в относительно простой и легкой для приготовления лекарственной форме, который позволяет проводить доклинические и (или) ранние клинические исследования, возможные только после разработки готового лекарственного препарата, соответствующего возрасту детей;

«приемлемость лекарственного препарата для пациента» (patient acceptability) – характеристика назначенного лекарственного препарата, обуславливающая способность и готовность пациента к его применению, а лица, обеспечивающего уход за ним, – к оказанию помощи при приеме (введении) лекарственного препарата;

«фармацевтическая разработка (pharmaceutical development)» – совокупность аспектов, описываемых в разделе 3.2.Р модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата, в разделе 6.0 общей характеристике лекарственного препарата и в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше). Представляет собой процесс разработки из активной фармацевтической субстанции лекарственного препарата для детей, включая все относящиеся к нему фармацевтические аспекты (например, контроль сырья, валидация аналитических методик и т.д.), подходящего для введения самим ребенком или взрослым лицом, обеспечивающим уход за ребенком;

«фармацевтический дизайн готового лекарственного препарата (pharmaceutical design of a medicine)» – совокупность элементов готового лекарственного препарата, включающая состав, лекарственную форму, путь введения, частоту дозирования, упаковку,

дозировочное устройство или устройство для введения, а также инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш).

III. Общие положения

12. Любой лекарственный препарат для детей следует разрабатывать для удовлетворения потребностей пациентов и его серийного производства. Для достижения этих целей применяется систематический подход к фармацевтической разработке в соответствии с руководством по фармацевтической разработке лекарственных средств, одобряемом Евразийской экономической комиссией.

13. Если применимо, следует установить профиль качества лекарственного препарата для детей с учетом конкретных потребностей детской категории населения. На основе профиля качества лекарственного препарата для детей необходимо определить его критические показатели качества, лекарственную форму, а также параметры процесса производства, которые могут повлиять на них. Этот подход поможет определить фармацевтический дизайн готовых лекарственных препаратов для детей.

14. Принимая решение о разработке фармацевтического дизайна готового лекарственного препарата для детей, помимо аспектов, обсуждаемых в разделах V – XI настоящего Руководства, следует также учитывать:

минимальный возраст, соответствующую физиологию развития и возрастные характеристики детей целевой возрастной группы (групп);

состояние, подлежащее лечению, и связанные с этим состоянием характеристики ребенка (например, дети с физическими или умственными недостатками, ограничение потребления жидкости,

высокая вероятность совместного лечения несколькими препаратами, неспособность проглатывания из-за критических заболеваний);

критичность дозы (то есть крутой наклон кривой «доза – фармакодинамический ответ», узкий терапевтический диапазон) и режим дозирования (то есть расчет дозы, подбор дозы, определение диапазона доз);

возрастную активность детей целевой возрастной группы (групп) (например, школьной, дошкольной);

максимальную продолжительность лечения и частоту дозирования;

условия, в которых будет применяться лекарственный препарат (например, в стационарных или амбулаторных условиях);

характеристики ребенка, лиц, осуществляющих уход за ним, и их поведение.

IV. Характеристики активной фармацевтической субстанции

15. При выборе активной фармацевтической субстанции следует принимать во внимание такие ее физико-химические характеристики, которые обеспечивают возможность ее использования для производства готового лекарственного препарата для детей. Например, в некоторых случаях для производства жидкого лекарственного препарата может потребоваться фармацевтическая субстанция с улучшенной растворимостью (например, использование иной соли или замена фармацевтической субстанции в виде основания на соль этой фармацевтической субстанции). Кроме того, приемлемости для детей может благоприятствовать выбор менее растворимой формы фармацевтической субстанции для преодоления вкусовых проблем

(например, обратная замена фармацевтической субстанции в виде соли на основе этой фармацевтической субстанции).

16. На ранней стадии фармацевтической разработки рекомендуется выбрать форму фармацевтической субстанции (кислота, основание, соль, полиморфное вещество, химическое соединение растворенного вещества с растворителем и т. п.) с учетом свойств, влияющих на разработку готовых лекарственных препаратов для детей. Выбранная форма фармацевтической субстанции должна позволить разработать лекарственный препарат для детей, соответствующий их возрасту, для использования в целевой возрастной группе. Форма активной фармацевтической субстанции, выбранная для разработки лекарственной формы для детей, может отличаться от формы активной фармацевтической субстанции, используемой для разработки лекарственной формы для взрослых.

V. Путь введения и лекарственная форма

1. Общие подходы к разработке

17. Для детей каждой из целевых возрастных групп следует рассмотреть и обосновать выбор конкретной лекарственной формы и пути ее введения. Обоснование должно включать по меньшей мере:

состояние (состояния), подлежащее лечению;

продолжительность лечения;

свойства активной фармацевтической субстанции;

необходимость во вспомогательных веществах в лекарственной форме для детей (и их безопасность);

дозировочные устройства и устройства для введения лекарственного препарата;

результаты исследования стабильности;
анализ требований к дозировке лекарственного препарата;
оценку риска ошибок дозирования;
аспекты применения (например, простота введения и приемлемость лекарственной формы для пациентов).

18. С целью обеспечения адекватного лечения детей всех целевых возрастных групп и, при необходимости, с различным состоянием здоровья, профилем развития заболевания или характеристиками поведения детей для одной и той же фармацевтической субстанции могут потребоваться различные пути введения и (или) лекарственные формы.

19. Привлекательность готовых лекарственных препаратов для детей должна быть тщательно сбалансирована с риском неадекватной приемлемости для пациентов и случайным приемом, и должна быть проанализирована в отношении всех аспектов лекарственного препарата (то есть лекарственной формы, состава, дозировки, первичной и вторичной упаковок).

2. Прием внутрь

20. Прием внутрь может быть достигнут посредством нескольких видов лекарственных форм. При приеме внутрь основными являются жидкие и твердые лекарственные формы. При выборе следует учитывать преимущества и недостатки конкретной лекарственной формы по отношению к детям целевой возрастной группы (групп).

21. Твердые однократные лекарственные формы для приема внутрь могут обеспечить стабильное и легкое дозирование. Однако при необходимости индивидуально подобранного дозирования, возрастает количество дозировок для лечения пациентов возрастной целевой

группы (групп). Для расширения диапазона дозирования таблеток используют разделительные риски, позволяющие вводить часть полной дозы таблеток, или одновременный прием нескольких таблеток небольшого размера, содержащих только часть требуемой дозы, для доставки необходимой дозы.

22. Порошки, гранулы и жидкости для приема внутрь обычно обеспечивают больший диапазон дозирования, чем твердые однократные лекарственные формы для приема внутрь. Некоторые твердые однократные лекарственные формы для приема внутрь (например, диспергируемые или шипучие), предназначены для диспергирования, суспендирования или растворения перед применением. Для расширения диапазона дозирования как правило не следует использовать часть раствора, суспензии или эмульсии лекарственного препарата для детей. Однако в определенных случаях, этот подход может быть оправдан при условии, что процедура приготовления лекарственного препарата к приему была надлежащим образом валидирована (например, легкость приготовления жидкого препарата, однородность образующейся жидкости и легкость измерения необходимого объема). Как правило, следует избегать многоэтапных процедур, поскольку они увеличивают риск ошибок при дозировании.

23. Дети могут быть неспособными или неготовыми проглотить лекарственный препарат, даже если лекарственная форма, состав или препарат, как правило, считаются соответствующими возрасту. Поэтому заявители должны проанализировать целесообразность поставки на рынок различных дозированных форм, составов или препаратов (например, жидкой формы для приема внутрь, а также таблеток). Если это не представляется возможным, заявителю следует рассмотреть другие стратегии приема лекарственного препарата приведенные в

разделах V и IX настоящего Руководства. Для детей, не способных проглотить необходимые лекарственные препараты, может потребоваться их зондовое введение.

Твердые формы лекарственных препаратов для приема внутрь

Порошки и гранулы

24. Порошки и гранулы можно давать детям с первых дней жизни при условии их применения в жидкой форме. В твердой форме их обычно вводят в смеси с полутвердой пищей. Если лекарственные препараты для детей применяют с полутвердой пищей, их можно считать приемлемыми с возраста, который обычно составляет около 6 месяцев, когда ребенок может принимать полутвердую пищу.

25. Следует оценить в отношении целевой возрастной группы (групп) риск попадания при вдохе в дыхательные пути, удушья и, при необходимости, жевания порошков (гранул), размер, форму и количество (объем) порошков (гранул), а также любые специфические характеристики препарата. Для применения порошков и гранул необходимо дозирующее устройство, если они не упакованы в однодозовые упаковки (например, саше-пакеты).

Таблетки

26. Размер и форма таблетки имеют основное значение для способности ребенка проглотить ее. Приемлемость размера и формы таблеток для целевой возрастной группы необходимо обосновать и, при необходимости, подтвердить соответствующими исследованиями или клиническими данными. Следует отметить, что в научной литературе имеются ограниченные данные о влиянии размера, формы и количества

таблеток на приемлемость для различных возрастных групп детей. При хронических заболеваниях приемлемость для детей таблеток конкретного размера и формы может быть улучшена путем соответствующего обучения их приему пациентами. Приемлемость размера и формы таблетки также может быть улучшена с помощью соответствующих инструкций для совместного введения с полутвердой пищей. Если таблетки не предназначены для проглатывания неповрежденными (например, таблетки, диспергируемые в полости рта, жевательные или шипучие таблетки), их размеры и форма имеют меньшее значение. Однако проблемы вкусовой привлекательности могут значительно повлиять на приемлемость этих типов таблеток.

27. Маленькие таблетки, содержащие часть требуемой дозы, можно рассматривать как способ улучшения как приемлемости, так и (или) ширины диапазона дозирования таблеток. Маленькие таблетки разрабатывают таким образом, чтобы доза для детей целевой возрастной группы достигалась за счет приема одной или нескольких маленьких таблеток (группу иногда называют «мини-таблетками»). Если для достижения дозы требуется применение нескольких таблеток, необходимо проанализировать и обосновать приемлемость необходимого количества таблеток для соответствующих целевых возрастных групп детей.

28. Помимо размера и формы таблетки, пригодность таблеток для детей следует дополнительно обосновать по отношению к различным состояниям здоровья, профилям развития заболеваний и рискам, связанным с недополучением необходимой дозы или передозировкой, а также риском развития удушья, связанного с попаданием таблетки при жевании и вдохе в дыхательные пути. В общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш следует включить

соответствующие предупреждения в случаях, когда таблетки нельзя разжевывать и их необходимо проглатывать неповрежденными. Как правило, таблетки со стандартным (немедленным) высвобождением предназначены для проглатывания неповрежденными. Их также можно жевать, если в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше не указано иное. В случае если допускается жевание таблеток с обычным высвобождением, необходимо рассмотреть потенциальное влияние жевания на действие и вкусовые качества лекарственного препарата для детей.

Капсулы

29. Капсулы обычно предназначены для приема невскрытыми (целиком). При соответствующем обосновании, твердые капсулы также можно вскрывать и принимать их содержимое, при условии, что продемонстрирована возможность вскрытия капсулы и извлечения содержимого из нее. Если твердая капсула подлежит вскрытию до ее использования, содержимое капсулы должно соответствовать тем же требованиям, которые обычно применяются к такой разновидности содержимого, например, гранулам. Следует проанализировать целесообразность приема капсул невскрытыми (целиком) или содержимого вскрытых капсул и обосновать это для всех указанных целевых возрастных групп детей.

30. В научной литературе имеются ограниченные сведения относительно приемлемости различных размеров капсул для разных возрастных групп детей. Если капсулы принимаются невскрытыми (целиком), следует учитывать приемлемость размера капсулы и любые связанные с ней риски, аналогично указанным для таблеток.

Диспергируемые в полости рта и жевательные лекарственные формы

31. Диспергируемые в полости рта и жевательные препараты включают твердые однократные лекарственные формы для приема внутрь, которые преимущественно не предназначены для проглатывания целиком. Диспергируемые в полости рта таблетки могут приниматься другими способами. Например, лица, ухаживающие за пациентами, могут диспергировать таблетку в жидкости перед тем, как дать ее ребенку, или таблетки могут проглатываться без диспергирования в полости рта.

32. В случае риска, обусловленного прямым проглатыванием диспергируемой в полости рта или жевательной таблетки, и (или) если диспергируемый в полости рта препарат не может быть диспергирован перед применением, это необходимо указать в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше.

33. Следует тщательно оценить риск удушья при применении диспергируемых в полости рта или жевательных таблеток, поскольку ребенок может быть неспособным или не желать принимать таблетки по назначению.

Модификация твердых лекарственных форм для приема внутрь с целью облегчения введения

34. Когда детям необходимо давать твердые лекарственные формы для приема внутрь, вполне вероятно, что некоторые дети не смогут или не захотят принять их по назначению, даже если лекарственная форма обычно рассматривается как соответствующая возрасту. В отсутствие альтернативных подходящих возрасту лекарственных форм, заявителями должны быть рассмотрены и обсуждены другие стратегии

для назначения твердых лекарственных форм для приема внутрь (например, диспергирование или измельчение таблеток, вскрытие капсул, смешивание с пищевыми продуктами или напитками). В дополнение к разрешенной для определенного возраста лекарственной форме, заявители могут предлагать альтернативные стратегии для ее введения. В этом случае она должна быть проверена, и в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше должны быть представлены указания по облегчению переносимости пациентами твердых препаратов для приема внутрь. Если альтернативная стратегия не предлагается, то соответствующие предупреждения о недопустимости возможных способов введения, не содержащихся в листке-вкладыше, должны быть включены и объяснены в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше.

35. Любая модификация лекарственной формы изменяет её фармацевтические характеристики, что подтверждено результатами клинических и (био)фармацевтических исследований. Поэтому важно проводить верификацию каждой модификации лекарственной формы в отношении потенциального воздействия на безопасность и эффективность готового лекарственного препарата для детей. В зависимости от типа модификации лекарственной формы ее верификация включает в себя следующие аспекты:

согласие пациента;

точность дозирования;

совместимость с предлагаемым вспомогательным веществом (например, исследования стабильности лекарственных препаратов во время их применения);

используемый объем или количество;

исследование биодоступности или биоэквивалентности для сравнения модифицированной и немодифицированной лекарственной формы;

любые риски, исходящие от модификации лекарственной формы, для безопасности пациента.

36. Исследования биодоступности или биоэквивалентности не всегда могут потребоваться. Достаточное обоснование могут представить существующая информация по разработке лекарственных препаратов для взрослых, установившиеся практики, научные данные и (или) исследования *in vitro*. Может быть представлена дополнительная информация, поддерживающая предлагаемую модификацию лекарственной формы по результатам клинических исследований, в которых целевым группам пациентов вводили лекарственный препарат в соответствии с альтернативной стратегией, и было подтверждено, что органолептические свойства и модификация лекарственной формы приемлемы.

37. Для обеспечения введения части полной дозировки таблеток или облегчения разделения на части для облегчения проглатывания могут использоваться разделительные риски. Их предполагаемая функция должна быть указана в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше. Использование разделительной риски на таблетках для получения частей полной дозировки таблеток может быть приемлемо не во всех случаях, в связи с критичностью дозы (сильнодействующие вещества с узким терапевтическим диапазоном). Если в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше рекомендуется применение разделительных рисков для получения частей дозировки, необходимо подтвердить выполнимость деления (включая легкость разделения).

38. Измельчение таблетки перед применением может быть альтернативной стратегией для введения детям, которые затрудняются глотать целые таблетки. Капсулы могут вскрываться и приниматься их содержимое как таковое. Также возможным вариантом является диспергирование или растворение таблетки или содержимого капсулы в жидкости перед приемом. Использование части такой суспензии или жидкости для корректировки дозы, как правило, не является приемлемым и потребует дальнейшей проверки на простоту их приготовления, однородность и простоту дозирования правильного объема.

39. Разделенные или измельченные таблетки, или содержимое капсулы можно давать вместе с пищевыми продуктами или напитками. Необходимо подтвердить пригодность модифицированной лекарственной формы, включая совместимость с любым предлагаемым наполнителем.

40. Если характеристики активной фармацевтической субстанции или лекарственная форма не позволяют осуществить какие-либо модификации лекарственной формы (например, токсичная активная фармацевтическая субстанция, лекарственная форма с модифицированным высвобождением), это должно быть четко указано в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше.

Жидкие лекарственные формы для приема внутрь

Общие подходы

41. Жидкие лекарственные формы для приема внутрь, как правило, считаются приемлемыми, начиная с применения для доношенных и недоношенных новорожденных детей, способных глотать и принимать

энтеральное питание. Жидкие лекарственные формы на водной основе в многодозовых контейнерах, как правило, требуют использования консервантов, тогда как твердые лекарственные формы для приема внутрь не требуют. Это способствует применению для детей твердых лекарственных форм для приема внутрь по сравнению с аналогичными по способу введения жидкими лекарственными формами. Однако, использование консервантов не должно быть единственным аргументом при выборе между жидкой и твердой лекарственными формами для приема внутрь.

42. Жидкие лекарственные формы для приема внутрь, содержащие консерванты, как правило, считаются приемлемыми для детей с рождения при условии безопасности консервантов (и всех остальных вспомогательных веществ) для детей целевой возрастной группы (групп). Для жидких лекарственных форм, полученных путем восстановления из твердой лекарственной формы, растворители, отличные от воды, должны составлять часть формы лекарственного препарата.

43. Детские жидкие дозированные лекарственные формы для приема внутрь следует упаковывать вместе с соответствующими дозирующими устройствами, если только заявитель не подтвердил пригодность имеющихся в продаже дозирующих устройств для точного введения рекомендуемых доз и эти указанные устройства широко применяются. Пригодность устройства для дозирования всех рекомендуемых доз, следует валидировать в отношении фактического (получаемого) жидкого препарата. Это особенно критично для вязких жидких форм для приема внутрь. Общая характеристика лекарственного препарата и листок-вкладыш должны содержать четкие указания по правильному использованию устройства для достижения

того, чтобы ребенок принимал рекомендуемую дозу. Если используются имеющиеся в продаже устройства, в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше должны быть указаны тип устройства (включая любое соединительное устройство).

44. Следует проанализировать и оценить риски неправильного или случайного получения недостаточной или избыточной дозы, связанные с дозирующим устройством, с точки зрения критичности дозы для детей целевой возрастной группы (групп). Если неправильное дозирование может привести к потенциальному серьезному риску для здоровья детей, следует предусмотреть меры, такие как применение специального дозирующего устройства, однократной упаковки или выбор другой лекарственной формы.

45. Объем дозы жидкого лекарственного препарата для приема внутрь может влиять на приемлемость для пациента. Для препаратов с неприятным вкусом, как правило, лучше переносятся небольшие объемы, если только разведение лекарственного препарата не позволяет лучше маскировать вкус.

Суспензии для приема внутрь

46. Критические показатели качества лекарственного препарата, которые следует учитывать для суспензий для приема внутрь, включают физико-химические характеристики суспензии, такие как вязкость, возможность вспенивания, поглощение воздуха, осаждение и прилипание суспендированного действующего вещества к контейнеру и дозирующему устройству. В тех случаях, когда не удастся избежать седиментации, требуется легкое ресуспендирование с умеренным встряхиванием для снижения риска недостаточного встряхивания и

ошибок дозирования за счет неоднородности распределения действующего вещества.

47. Следует оценить риск получения ребенком недостаточной или избыточной дозы в результате недостаточного встряхивания. В общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш необходимо включить четкие указания по правильному отбору дозы из контейнера, в том числе предупреждения о том, что неправильное встряхивание может привести к получению недостаточной или избыточной дозы. Следует предпринять соответствующие меры в случаях, когда неправильное встряхивание может привести к потенциальному серьезному риску для здоровья ребенка. Такие меры могут включать применение однократной упаковки или выбор другой лекарственной формы.

Капли для приема внутрь

48. Капли для приема внутрь могут представлять собой приемлемый способ введения лекарственных препаратов в низких дозах или небольших объемах. Риск подсчета неправильного числа капель, а также правильность и точность дозируемого объема необходимо обосновать относительно критичности дозы. Чтобы избежать ошибок подсчета, следует предусмотреть применение альтернативных дозирующих устройств в случаях, когда доза составляет более 10 капель. При отсутствии другого обоснования капли для приема внутрь приемлемы только для лекарственных препаратов для детей, содержащих действующие вещества с широким терапевтическим диапазоном.

49. Дозируемый объем (то есть размер капли), определяется конструкцией, физическими характеристиками и способом применения

капельницы, а также физико-химическими свойствами жидкости. В общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш необходимо включить четкие указания относительно правильного использования капельницы.

Шипучие, растворимые и диспергируемые лекарственные формы

50. Шипучие, растворимые и диспергируемые лекарственные формы подлежат растворению или диспергированию в жидкостях перед применением. Пригодность шипучих лекарственных форм для использования у детей может быть ограничена относительно большим объемом жидкости, необходимым для растворения и высоким содержанием электролита.

51. Минимальный объем для растворения или диспергирования и любой необходимый объем (объемы) для ополаскивания необходимо проанализировать и обосновать в отношении целевой возрастной группы (групп). В общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше следует привести четкие указания о порядке приготовления раствора или суспензии. Эти указания должны содержать информацию о минимальном объеме раствора или суспензии, включая любой объем (объемы) для ополаскивания и специальные требования для перемешивания или смешивания.

52. Подобно положениям относительно лекарственных форм для диспергирования в полости рта и жевательных лекарственных форм, необходимо проанализировать потенциальные риски их применения без предварительного диспергирования или растворения. В общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше следует

привести четкие указания относительно альтернативных способов приема внутрь лекарственного препарата.

Введение через питательные трубки (зонды)

53. Лекарственные препараты для приема внутрь могут быть введены через питательные трубки (зонды) пациентам из-за их состояния или возрастных ограничений (например, недоношенным новорожденным, неспособным проглотить, но способным получать энтеральные виды питания).

54. Если введение через питательные трубки (зонды) является основным либо весьма вероятным вариантом приема, необходимо оценить выполнимость введения через питательную трубку (зонд). Во время фармацевтической разработки следует проанализировать размер частиц, вязкость, дозируемый объем и объем (объемы) растворителя для ополаскивания, химическую совместимость лекарственного препарата для приема внутрь с материалом питательной трубки (зонда), а также риск механической закупорки питательной трубки (зонда). Относительно целевой возрастной группы (групп) следует продемонстрировать достижение дозы после введения лекарственного препарата с использованием питательной трубки (зонда) и ополаскивания объемами растворителя.

55. Кроме того, если имеет значение местоположение питательной трубки (зонда), следует рассмотреть риски, связанные со случайным попаданием в дыхательные пути лекарственного препарата, и возможное влияние на биодоступность.

56. В тех случаях, когда введение через питательные трубки (зонды) весьма вероятно, Общая характеристика лекарственного препарата и листок-вкладыш должны содержать информацию о

возможности или невозможности введения лекарственного препарата через питательную трубку (зонд), включая указания по правильному выполнению процедур введения.

Лекарственные препараты, вводимые через слизистую оболочку ротовой полости

57. Правильное применение и приемлемость лекарственных препаратов для введения через слизистую оболочку ротовой полости будет зависеть от возраста ребенка и способности удерживать препарат в определенной части рта в течение определенного периода времени. Следует проанализировать адгезионные свойства препаратов для введения через слизистую ротовой полости в отношении участков, где они должны применяться. Для предотвращения риска проглатывания жидкостей для полоскания рта или зубных гелей эти лекарственные формы необходимо применять у маленьких детей, используя ватный тампон, губку или другой подходящий аппликатор.

3. Назальные лекарственные препараты

58. Назальные лекарственные препараты обычно считаются подходящими для детей всех возрастов. Пригодность пути введения через нос для местного и системного лечения с использованием конкретного готового лекарственного препарата для детей следует проанализировать и обосновать с точки зрения вероятности того, что действующее вещество (и вспомогательные вещества) может вызвать боль или раздражение. Использование любого консерванта следует обосновать, как указано в разделе VIII настоящего Руководства. Также необходимо проанализировать приемлемость для пациента в отношении

вкусовой привлекательности и ощущения лекарственного препарата при его введении.

59. Для назальных лекарственных препаратов местного действия следует проанализировать риск системных (нежелательных) реакций. Устройства для назального введения, вместе с предполагаемым объемом доставки, должны соответствовать размеру ноздрей (носовой полости) целевой возрастной группы (групп).

4. Лекарственные препараты для ингаляции

60. Необходимо обосновать приемлемость и соответствие возрасту пациентов готовых лекарственных препаратов для детей, принимаемых внутрь путем ингаляции, включая способы распыления.

61. Дозирующие ингаляторы под давлением могут применяться для детей от рождения, в сочетании со специальной спейсерной системой (системой прокладок) и лицевой маской. Дети старшего возраста могут использовать ингалятор со спейсером (прокладкой) или без него. Заявитель должен обосновать пригодность предлагаемого устройства для использования в целевой возрастной группе (группах). Сконструированные ненадлежащим образом порошковые ингаляторы могут использоваться только детьми старшего возраста, поскольку они способны активировать устройство при вдыхании.

5. Ректальные лекарственные препараты

Суппозитории

62. Размер (длина и диаметр) суппозитория должен учитывать возраст и размер ребенка. Из-за высокого риска ошибок дозирования, связанных с неоднородным распределением действующих веществ и

трудностей в воспроизводимом разрезании, суппозитории не должны разрезаться для получения меньшего размера дозы, если они специально не сконструированы для этой цели.

Жидкие ректальные лекарственные препараты

63. Длина ректальной трубки клизмы и любой вводимый объем лекарственного препарата должны учитывать возраст и размер ребенка. В соответствующих случаях следует рассмотреть использование калиброванных устройств (предварительно заполненных шприцов с ректальным наконечником). В общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше следует привести четкие указания о способе введения ребенку необходимой дозы лицом, ухаживающим за ним.

6. Лекарственные препараты для местного применения и трансдермальные лекарственные препараты

64. При разработке лекарственных препаратов для местного применения и трансдермальных лекарственных препаратов для детей следует принимать во внимание возрастные изменения барьерной функции кожи, такие как толщина дермы, гидратация и перфузия эпидермиса, а также изменения отношения площади поверхности тела к массе.

65. Необходимо тщательно проанализировать и обосновать применение вспомогательных веществ, известных как сенсibiliзирующих кожу (например, некоторых поверхностно активных и адгезивных веществ). Следует определить необходимость или ограничение использования водонепроницаемых или других видов материалов в качестве покрытия для лекарственного препарата,

наносимого на кожу. При необходимости, следует проанализировать влияние окклюзии, лихорадки или нагревания на проницаемость кожи для лекарственного препарата и последующий риск передозировки.

66. Размер и форма трансдермальных и медицинских пластырей должны соответствовать размеру и форме тела ребенка и не должны мешать его повседневной жизни. Предпочтительными являются участки нанесения, которые не могут быть легкодоступными ребенку, чтобы он не мог удалить трансдермальный пластырь или медицинский пластырь. Если будут использоваться участки, доступные ребенку, следует проанализировать клинические последствия намеренного их удаления.

67. Трансдермальные и медицинские пластыри предпочтительно разрабатываются с целью использования без необходимости их разрезания для достижения меньшей дозы, то есть как содержащие достаточный диапазон размеров или дозировок, подходящих для возраста. Однако некоторые типы пластырей (например, матричные) могут быть разработаны для обеспечения диапазона доз путем разрезания. Разрезание будет приемлемо только при наличии четко обозначенных линий разреза, и при надлежащем подтверждении однородности дозирования и устойчивости доставки.

68. В информацию о лекарственном препарате необходимо включить сведения о допустимости разрезания пластыря для получения меньшей дозы, с четкими указаниями о том, как можно получить более низкие дозы путем разрезания пластыря по отмеченным линиям. Также необходимо представить указания по безопасному снятию пластыря и возможности использования оставшихся частей пластыря после разрезания.

7. Глазные и ушные лекарственные препараты

69. Глазные и ушные лекарственные препараты в основном разрабатываются для единой группы пациентов, включающей детей, взрослых и пожилых людей. Некоторые препараты могут плохо подходить для детских глаз и ушей. Однако в отсутствие лучших альтернатив их следует признать приемлемыми лекарственными формами для детей всех возрастов.

70. Во избежание использования консервантов с потенциальной местной токсичностью по отношению к роговице и (или) слизистым оболочкам детей необходимо предусмотреть применение препаратов с однократной дозой в упаковке или многодозового препарата в специальном многодозовом контейнере, не требующем добавления консерванта (то есть контейнерах, не содержащих консервантов). Это особенно важно для новорожденных детей или при необходимости долгосрочного применения.

71. Для маленьких детей представляется неприемлемым указание не закрывать глаза. Поэтому важно, чтобы родитель был проинформирован о том, как держать контейнер и ребенка, чтобы правильно ввести лекарственный препарат.

8. Лекарственные препараты для парентерального применения

Общие подходы

72. Парентеральное применение является наиболее часто используемым путем введения лекарственных препаратов тяжелобольным детям, доношенным и недоношенным новорожденным детям, находящимся в клинически нестабильном состоянии.

73. Выбор внутривенного, подкожного или внутримышечного инъекционного пути введения лекарственного препарата следует обосновать с точки зрения требуемого клинического эффекта, соответствующих характеристик действующего вещества и восприимчивости ребенком (боль).

74. Необходимо описать и обосновать путь внутривенного введения (центральный или периферический), место инъекции, объем инъекции, скорость введения, вязкость, рН, буферность, осмолярность и, если необходимо, толщину и длину иглы. Также необходимо проанализировать возраст и массу тела ребенка, максимальное количество инъекций в сутки и продолжительность лечения. При необходимости следует предусмотреть использование микроигл или инструментов без игл, особенно для лекарственных препаратов, применяемых для частого или длительного лечения.

75. Серийные разведения для достижения требуемой дозы неприемлемы, поскольку они подвержены ошибкам, которые можно избежать, обеспечивая соответствующие концентрации парентерального лекарственного препарата.

76. Минимальный объем дозирования лекарственного препарата зависит от правильности соответствующего дозирующего устройства. В соответствующих случаях в регистрационном досье лекарственного препарата следует описать размер шприца и его градуировку, которые обеспечивают правильное введение. Объем инъекций необходимо обосновать в соответствии с возрастом детей целевой возрастной группы (групп). Как правило, объемы подкожных и внутримышечных инъекций не должны превышать 1 мл, однако для новорожденных детей и младенцев необходимы меньшие объемы. Некоторые парентеральные препараты могут быть предназначены для экстренных ситуаций, при

которых венозный доступ может быть затруднен (например, при реанимации и интенсивной терапии). В таких ситуациях следует рассмотреть приемлемость лекарственных препаратов, обычно применяемых путем внутрикостного введения, и соответствующую информацию следует предоставить в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше.

77. Новорожденным детям допускается вводить только очень маленькие объемы лекарственных препаратов для того, чтобы избежать перегрузки объемом и сохранения возможности необходимого жидкого питания. Инфузионные растворы не должны быть настолько концентрированными, чтобы нельзя было обеспечить подходящие скорости дозирования при использовании стандартного насосного оборудования. Эти аспекты необходимо учитывать в ходе фармацевтической разработки всех парентеральных препаратов, предназначенных для новорожденных, и, в частности, тех, которые предназначены для введения в виде непрерывной инфузии. Кроме того, следует исследовать конкретные проблемы, связанные с несовместимостью лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, одновременно вводимыми в инфузионной линии, осмолярностью, несоответствующими разбавителями и возможным чрезмерным или недостаточным дозированием из-за эффектов объемного избытка лекарственного препарата в линиях внутривенного введения.

Применение лекарственных препаратов в амбулаторных условиях

78. В тех случаях, когда парентеральное введение требуется для детей в амбулаторных условиях, необходимо подтвердить, что

парентеральный лекарственный препарат пригоден для введения самим ребенком или взрослым лицом, осуществляющим уход за ним. Это особенно важно также при необходимости введения в случаях отсутствия подготовленного лица, осуществляющего уход за ребенком.

9. Фиксированные комбинации доз лекарственных препаратов

79. Фиксированные комбинации доз лекарственных препаратов часто разрабатываются как альтернативная заместительная терапия для пациентов находящихся на лечении отдельными компонентами, особенно при хронических заболеваниях, таких как ВИЧ-инфекция или туберкулез. Они могут быть полезны пациентам для упрощения терапии и усиления приверженности к лечению. Когда клинически значимо, заявитель должен приложить усилия для изучения всех возможных вариантов разработки соответствующей возрасту фиксированной комбинации доз для всех или некоторых целевых возрастных групп, если только такой разработке не мешает сложность требуемых доз или отсутствие ширины диапазона для достижения адекватной дозы.

VI. Частота дозирования

80. Выбор частоты дозирования необходимо обосновать с точки зрения характеристик действующего вещества, фармакокинетического профиля, показания, удобства и приверженности к лечению ребенка или лица, осуществляющего уход за ним. Принимая во внимание эти критерии, для амбулаторного использования предпочтительной является максимальная частота дозирования два раза в день. Для лекарственных препаратов для детей, которые могут использоваться более 2 раз в день, необходимо обратить особое внимание на

пригодность применения в амбулаторных условиях, когда обученное лицо, осуществляющее уход за ребенком, не всегда присутствует (детский сад, школа и т. д.).

VII. Лекарственные препараты с модифицированным высвобождением

81. При необходимости, следует проанализировать применение у детей лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. Разработку таких препаратов не следует ограничивать путем их приема внутрь. Могут быть применимы альтернативные пути введения в зависимости от характеристик действующего вещества (например, трансдермальный).

82. Применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением может значительно сократить частоту дозирования и является более удобным для применения. Поэтому эти лекарственные формы могут быть полезны для детей, которым необходимо принимать лекарственный препарат в школе или в ночное время.

83. При выборе лекарственной формы для дальнейшей разработки следует учитывать риск разжевывания твердых лекарственных форм для приема внутрь с модифицированным высвобождением. Следует проанализировать риск разжевывания препарата и его влияние на эффективность и безопасность лекарственного препарата. Разжевывание препарата не должно приводить к серьезной опасности для здоровья ребенка.

84. При разработке лекарственных препаратов для детей с модифицированным высвобождением для приема внутрь особое внимание следует уделить физиологическим состояниям, связанным с возрастом ребенка, например, рН желудка и моторике желудочно-

кишечного тракта (опорожнению желудка, времени прохождения через желудочно-кишечный тракт) и их изменчивости, поскольку эти характеристики способны влиять на абсорбцию лекарственного препарата.

VIII. Вспомогательные вещества в рецептуре

1. Общие подходы

85. Выбор подходящих вспомогательных веществ для лекарственного препарата для детей является одним из ключевых элементов его фармацевтической разработки.

86. Несмотря на то, что основные положения по использованию определенного вспомогательного вещества в препаратах для взрослых и детей аналогичны, требует особых рассмотрений безопасность включения любого вспомогательного вещества в лекарственные препараты для детей, даже тех, которые обычно применяются для использования в лекарственных препаратах для взрослых или которые присутствуют в зарегистрированных лекарственных препаратах для детей. Использование вспомогательного вещества может приводить к другому действию на детей, чем на взрослых, или на детей других возрастов. Также вспомогательное вещество может различным образом влиять на развивающиеся системы организма ребенка. В случае ограниченных данных о безопасности следует придерживаться консервативного подхода при использовании вспомогательного вещества для конкретной возрастной группы.

87. В целом, при выборе подходящего вспомогательного вещества для включения в состав лекарственного препарата для детей необходимо учитывать следующие аспекты:

технологическое назначение вспомогательных веществ в лекарственной форме и их взаимозаменяемость;

профиль безопасности вспомогательного вещества для детей в целевой возрастной группе (группах) на основании однократного и суточного воздействия (а не концентрации или дозировки лекарственного препарата);

ожидаемую продолжительность лечения, то есть краткосрочную (однократная доза в течение нескольких дней) в сравнении с долгосрочной (недели, месяцы, хроническая);

тяжесть состояния, подлежащего лечению (например, заболевание, угрожающее жизни) и терапевтические альтернативы;

приемлемость для пациента, включая вкусовые качества (например, местная боль, вкус);

аллергию и сенсибилизацию.

88. В случае если при разработке состава дозированной лекарственной формы использование вспомогательных веществ с идентифицированным риском невозможно избежать, вклад в уровень риска выбранной лекарственной формы, добавленную ценность выбранной лекарственной формы (и пути введения) следует сбалансировать с применением других дозированных лекарственных форм и путей введения, которые не требуют использования таких вспомогательных веществ. Следует предоставить всестороннее обоснование фармацевтической разработки с учетом соотношения «польза-риск» для случая возможной взаимозаменяемости.

89. Новые данные могут свидетельствовать о существовании проблем безопасности, связанных с вспомогательными веществами, у ранее разрешенных к использованию педиатрических лекарственных препаратов, выше определенной суточной дозы или для определенной

целевой возрастной группы (групп). В этих случаях, в качестве меры предосторожности, рекомендуется избегать использования вспомогательных веществ, которые могут вызывать озабоченность в отношении новых разработанных педиатрических лекарственных препаратов, до получения научно обоснованных результатов исследований безопасности этих вспомогательных веществ.

90. Хотя признано, что использование нового вспомогательного вещества (то есть впервые используемого вспомогательного вещества в лекарственном препарате или применяемого новым путем введения) имеет основное значение для фармацевтической разработки, и может быть обосновано надлежащими доклиническими исследованиями, необходимо понимать, что проблемы безопасности могут проявиться только при применении лекарственного препарата в более широком масштабе. Следовательно, преимущество применения нового вспомогательного вещества в составе конкретного лекарственного препарата следует в достаточной степени соотносить с использованием других вспомогательных веществ с установленным профилем безопасности, других лекарственных форм или других путей введения.

91. Аллергия может возникать в раннем детском возрасте, и дети могут быть легче сенсibilизированы, чем взрослые. Для предотвращения сенсibilизации и расширения возможностей лечения детей с аллергией заявителям, по возможности, следует избегать применения вспомогательных веществ, известных своей способностью вызывать сенсibilизацию или аллергию.

92. При выполнении алгоритма оценки профиля безопасности каждого вспомогательного вещества в лекарственной форме для детей, приведенного на рисунке и формировании общего заключения о необходимости (отсутствии необходимости) представления

дополнительных данных следует использовать следующие источники информации (в порядке убывания их значимости):

а) руководства и документы Евразийской экономической комиссии, Международного совета по гармонизации требований к фармацевтическим препаратам для человека (ICH) или иных региональных объединений;

б) документы по качественному составу вспомогательных веществ (при наличии сведений) в лекарственных препаратах, уже разрешенных в настоящее время в мировой фармацевтической практике для применения у детей;

в) нормативные акты в сфере обращения пищевых продуктов, принимая во внимание ряд ограничений:

данный источник информации имеет ограничения по релевантности информации, поскольку он касается только продуктов питания (то есть хронического и долгосрочного употребления внутрь популяцией в целом), и данные могут не иметь отношения к детям. Однако наличие предупреждений для взрослых в отношении каких-либо пищевых веществ должно подвергнуть сомнению безопасность этих же пищевых веществ, применяемых в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для использования у детей;

пищевые продукты, используемые как вспомогательные вещества в составе лекарственных препаратов для детей, считаются приемлемыми только в случае, если в других источниках информации отсутствуют дополнительные указания по их небезопасности, и законодательство по пищевым продуктам не содержит в отношении данных продуктов указаний об отсутствии или недостаточном объеме информации по их безопасности. При наличии любых сомнений или недостаточной информации по безопасности такое вспомогательное

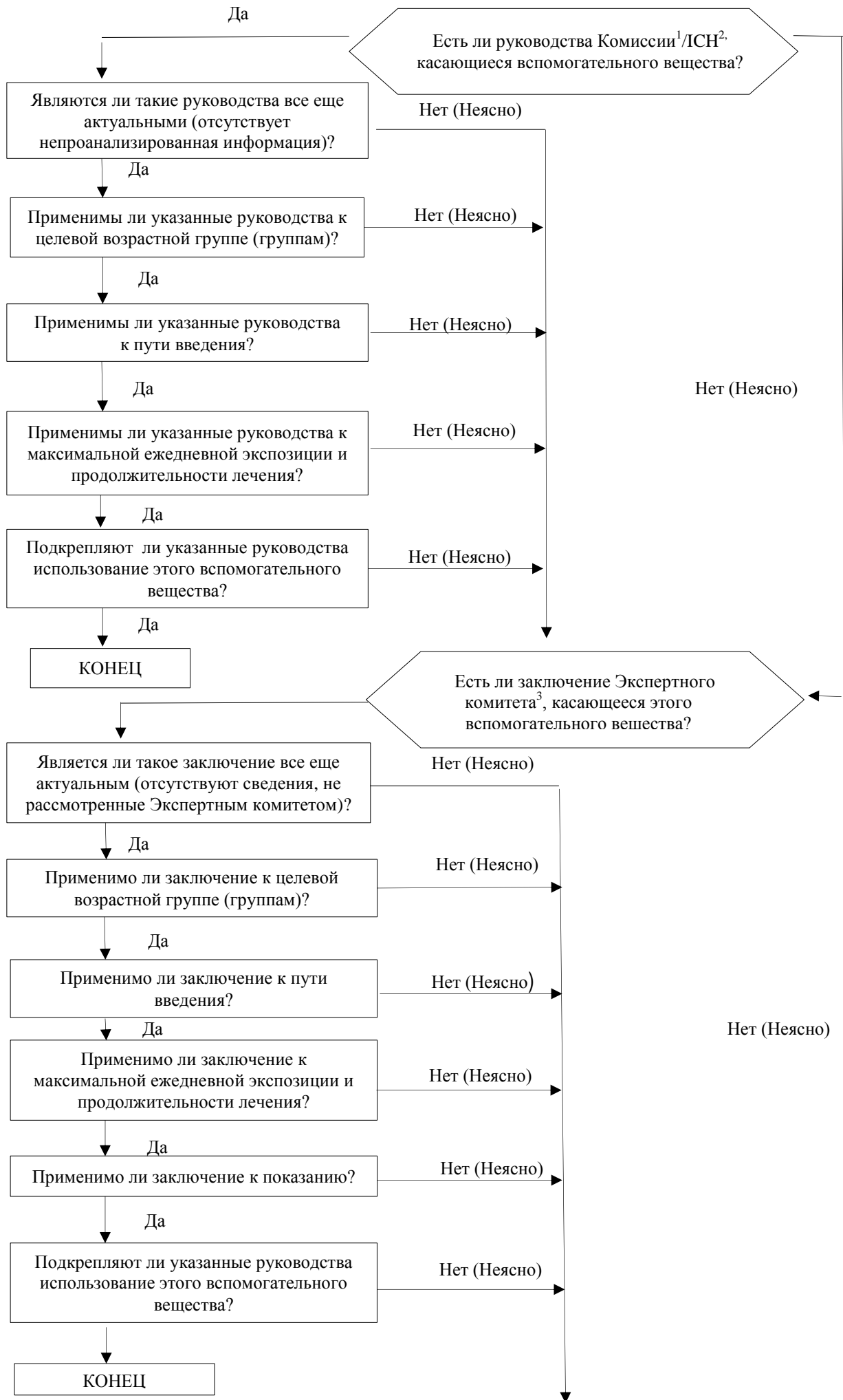
вещество следует либо исключить из лекарственной формы, либо заявитель должен обосновать приемлемость включения такого вспомогательного вещества;

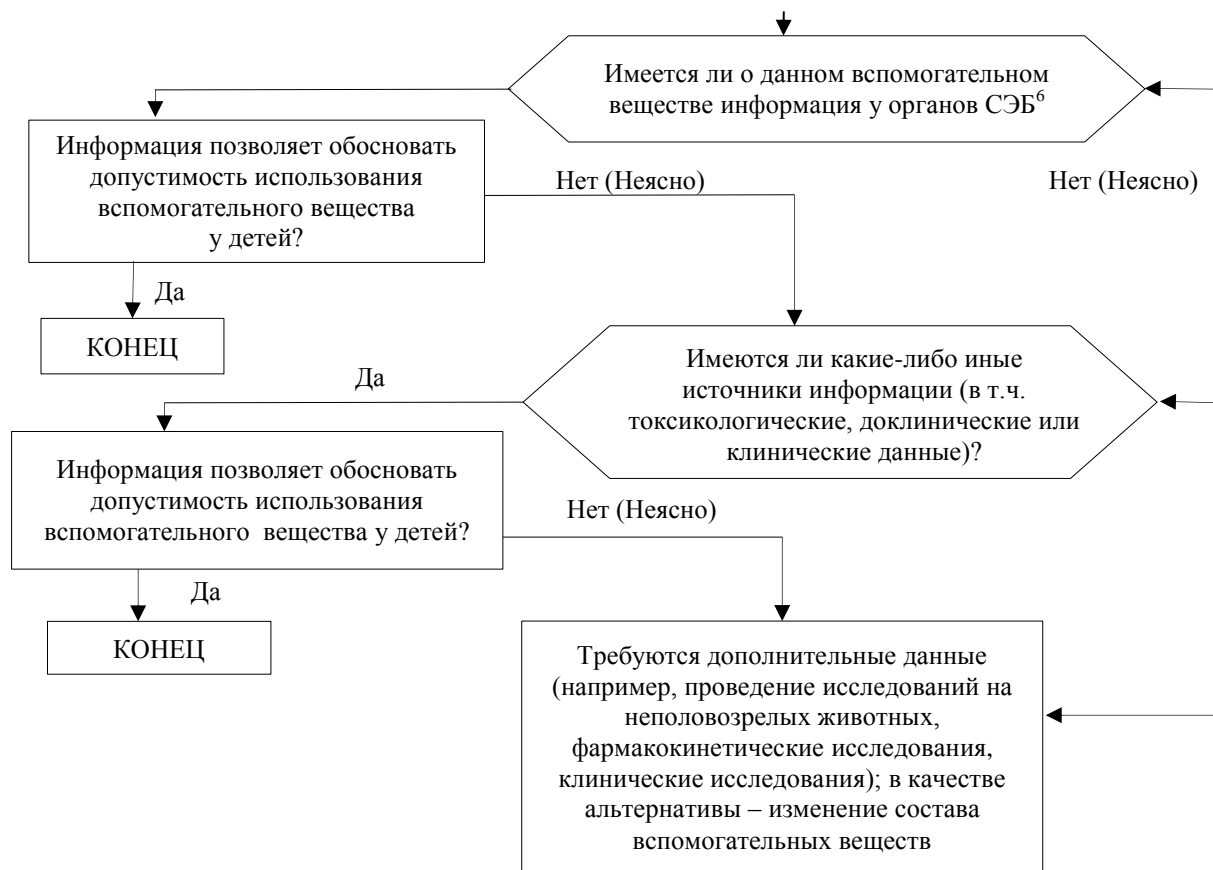
информация по безопасности, изложенная в законодательстве по пищевым продуктам не применима для обоснования безопасности этих веществ у новорожденных, для которых, как правило, требуется представление дополнительных доклинических данных по безопасности;

информация по безопасности, изложенная в законодательстве по пищевым продуктам, требует проведения дополнительной оценки в отношении тех продуктов, которые используются в качестве вспомогательных веществ в лекарственных формах, не предназначенных для приема внутрь;

г) прочие источники информации.

Применимость полученных данных для вспомогательного вещества в предлагаемом лекарственном препарате для детей необходимо обобщить и проанализировать в отношении целевой возрастной группы (групп), показаний к применению, путей введения и вида лекарственной формы, продолжительности лечения, максимального суточного потребления вспомогательного вещества и его действия.





¹ Евразийская экономическая комиссия

² ИСН Международный совет по гармонизации требований к фармацевтическим препаратам для человека

³ Экспертный комитет по лекарственным средствам

⁴ Евразийский экономический союз

⁵ Верхний допустимый уровень потребления

⁶ Органы по санитарно-эпидемиологическому благополучию

Рисунок. Алгоритм оценки профиля безопасности вспомогательных веществ в детских формах при определении целевой возрастной группы

93. Необходимо отметить, что заявитель несет ответственность за безопасность каждого вспомогательного вещества в лекарственном препарате для детей относительно его предполагаемого использования в целевой возрастной группе (группах). Токсикологические исследования могут быть необходимыми, если использование существующего вспомогательного вещества в лекарственном препарате для детей не может быть обосновано на основании вышеупомянутых источников информации.

2. Красители

94. Использование любого специального красителя в составе лекарственного препарата для детей следует проанализировать и обосновать в отношении его аллергенной способности, минимальных токсикологических последствий для целевой возрастной группы (групп), приемлемости для пациентов и необходимости предотвращения случайных ошибок дозирования. При необходимости дифференцировать подобные препараты во избежание случайных ошибок дозирования, перед применением красителей следует рассмотреть другие возможности, например, различие по форме, размеру, использование тиснения. Обоснование должно учитывать как необходимость окрашивания лекарственного препарата, так и выбор конкретного красителя.

3. Ароматизаторы

95. Достаточная вкусовая привлекательность играет важную роль в приемлемости для пациента, особенно для жидких лекарственных форм для приема внутрь. Для достижения этой цели могут потребоваться ароматизаторы. Следует четко проанализировать и обосновать основание использования конкретного ароматизатора в лекарственном препарате для детей. Следует предоставить качественный и количественный состав всех компонентов ароматизатора, которые обеспечивают установленное действие или эффект. Необходимо проанализировать проблемы безопасности, включая риск аллергии и сенсибилизации.

4. Консерванты

96. Использование консервантов, как правило, приемлемо для многодозовых лекарственных препаратов. Однако для многих консервантов по-прежнему имеются ограниченные данные относительно уровней безопасного воздействия на детей разного возраста. Следует обосновать с точки зрения пользы и рисков необходимость использования консервантов в лекарственных препаратах для детей и выбор консервантов при наименьшей возможной концентрации.

97. Необходимо проанализировать целесообразность использования консервантов для целевой возрастной группы (групп). В отсутствие данных о безопасности в отношении детей, заявители обязаны обосновать уровень воздействия (предлагаемые пределы безопасности) с учетом пороговых значений для взрослых и возможность применения альтернативных лекарственных форм.

98. Заявителям следует изучать новые стратегии, позволяющие разрабатывать готовые лекарственные препараты для детей, не содержащие консервантов.

5. Сахара и подсластители

99. Лекарственные препараты для приема внутрь являются наиболее приемлемыми для детей, что обуславливает необходимость придания им сладкого вкуса.

100. Выбор и концентрация подсластителей зависят от свойств действующего вещества и использования ароматизаторов. Необходимо четко описать и обосновать целесообразность использования конкретного подсластителя в лекарственном препарате для детей.

Следует обсудить проблемы безопасности, включая условия, которые ограничивают использование определенного сахара или подсластителя (например, диабет, тяжелая почечная недостаточность).

101. Желательно избегать частого применения и (или) высоких доз подсластителей в лекарственных формах для детей, предназначенных для длительного использования. Следует тщательно обосновать применение сахаров, способствующих образованию кариеса. Необходимо учитывать потенциальное слабительное действие многоатомных спиртов (например, сорбита, маннита), их осмотические свойства и потенциальное влияние на биодоступность. Следует отметить, что имеются ограниченные данные о соответствующих пороговых уровнях многоатомных спиртов у детей.

102. При необходимости следует рассмотреть альтернативные подходы к улучшению вкусовых качеств (покрытие оболочкой, комплексообразование, выбор носителя, регулирование вязкости).

IX. Приемлемость для пациента

103. Приемлемость для пациента, вероятно, будет оказывать существенное влияние на приверженность пациентов и впоследствии на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Приемлемость определяется характеристиками лекарственного препарата и пациента.

104. Следующие аспекты лекарственного препарата связаны с фармацевтическими характеристиками:

вкусовые качества, возможность проглатывания (например, размер, форма, текстура);

внешний вид (например, цвет, форма, тиснение);

сложность способа применения, который необходимо использовать ребенку или лицу, осуществляющему уход за ним;

требуемая доза (например, объем дозирования, количество таблеток и т.д.);

необходимая частота применения и продолжительность лечения;

выбранное устройство для введения;

первичная и вторичная система упаковки (укупорки);

фактический способ введения ребенку и связанные с ним боль или дискомфорт.

105. Оценка приемлемости для пациента лекарственного препарата для детей должна составлять неотъемлемую часть фармацевтической и клинической разработки. Приемлемость лекарственного препарата для пациента необходимо предпочтительно исследовать с участием детей в рамках клинического исследования с использованием предлагаемого лекарственного препарата. В обоснованных случаях, если клинические исследования с участием детей не будут проводиться или приемлемость для пациента не будет изучаться в рамках клинических исследований у детей, достаточную приемлемость для пациента лекарственного препарата (препаратов), предлагаемого для регистрации, необходимо подтвердить другими способами, например, на основании данных источников научной литературы или исследованиями у специальных групп взрослых.

106. Для зарегистрированных лекарственных препаратов, приемлемость которых для пациента была проверена и подтверждена во время разработки или установлена по результатам его реализации, достаточную приемлемость пациентом также необходимо обеспечивать в течение жизненного цикла лекарственного препарата. В случае внесения изменения (изменений), способного оказывать влияние на

приемлемость для пациента, например, изменений состава зарегистрированной лекарственной формы, упаковки или инструкции для потребителя и т. п., необходимо проанализировать влияние изменения и, при необходимости, изучить влияние изменения, а также повторно подтвердить достаточную приемлемость для пациента.

107. Достаточную приемлемость пациентом нельзя понимать как 100%-ную приемлемость лекарственного препарата детьми целевой возрастной группы (групп). Кроме того, в научной литературе описаны различные методы, приводившие к различным результатам испытаний одного и того же лекарственного препарата в одной и той же группе пациентов. Поскольку сведения об испытании на приемлемость по-прежнему фрагментарны, и пока не разработан международный согласованный метод, выбор метода и критериев приемлемости, а также правомочность используемых предельных значений необходимо анализировать и обосновывать с точки зрения пользы и рисков, включая риски на уровне популяции (например, возникновение микробиологической устойчивости вследствие низкой приемлемости различных лекарственных препаратов, содержащих антибиотики). Следует также проанализировать характеристики целевой возрастной группы (групп), состояние, относящееся к лекарственному препарату для детей, однократное или многократное применение, продолжительность применения и прием любого сопутствующего лекарственного препарата.

Вкусовая привлекательность

108. Вкусовая привлекательность является одним из основных элементов приемлемости для пациента готового лекарственного препарата для детей для приема внутрь. Она также может относиться к

использованию лекарственного препарата для назального введения или ингаляций. Вкусовая привлекательность определяется как общее восприятие лекарственного препарата (чаще для приема внутрь) в отношении его запаха, вкуса, послевкусия и консистенции (например, ощущения во рту). Она определяется характеристиками активной фармацевтической субстанции, способом введения действующего вещества в готовую форму лекарственного препарата и характеристиками вспомогательных веществ. Следовательно, информацию о вкусовой привлекательности активной фармацевтической субстанции необходимо получать на ранней стадии разработки лекарственного препарата, например, из специальных исследований для взрослых или данных литературы. Вкусовая привлекательность активной фармацевтической субстанции должна способствовать выбору готовой лекарственной формы (форм) и пути (путей) введения. Если не обосновано иное, вкусовая привлекательность лекарственного препарата для детей должна быть удовлетворительной сама по себе, то есть без смешивания с пищей или напитками.

109. Лекарственный препарат для детей может быть разработан с нейтральным вкусом или со специфическим и общеприемлемым вкусом. Выбор любого из вариантов необходимо обосновать. Следует рассмотреть вопрос о разработке лекарственных препаратов с нейтральным вкусом, особенно используемых для лечения хронических заболеваний, поскольку сильные ароматизаторы могут быть непривлекательными на вкус при многократном введении. Необходимо четко описать и обосновать разработку лекарственной формы с планируемой целевой вкусовой привлекательностью (нейтральной или с определенным вкусом).

110. Примерами мер, принимаемых для улучшения вкусовой привлекательности лекарственного препарата для детей, являются: продуманный выбор вспомогательных веществ (в том числе веществ, маскирующих вкус, подсластителей и ароматизаторов), изменение размера частиц активной фармацевтической субстанции или вспомогательных веществ, выбор другой соли активной фармацевтической субстанции, покрытие оболочкой активной фармацевтической субстанции или готовой лекарственной формы, использование комплексообразователя (например, циклодекстринов), или в случае жидких форм лекарственных препаратов – уменьшение содержания свободной активной фармацевтической субстанции в растворе за счет выбора другой дозировки и связанного с ней изменения объема. Однако лекарственные препараты для детей не должны становиться слишком привлекательными для детей (например, подобные конфетам), поскольку это, как известно, увеличивает вероятность случайного отравления.

Смешивание с пищей или напитками

111. По разным причинам может быть желательным применить лекарственный препарат для детей с пищей или напитками. Смешивание с пищей или напитками может быть направлено либо на маскировку вкусовой непривлекательности лекарственной формы в случаях, когда установлено, что она не может быть дополнительно улучшена, или при невозможности разработки альтернативных лекарственных форм. Смешивание также может быть применено в качестве дополнительного способа улучшения приемлемости пациентами, включая облегчение проглатывания приемлемого по вкусу лекарственного препарата. Независимо от причины, в регистрационном

досье необходимо проанализировать и аргументировать основания, а также включить соответствующие сведения в общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш.

112. Отсутствие рекомендаций по смешиванию с пищей или напитками не гарантирует, что лица, осуществляющие уход за ребенком, не будут использовать этот метод для введения лекарственного препарата. В связи с этим для каждого готового лекарственного препарата для детей, принимаемого внутрь, необходимо проанализировать его смешивания с обычной пищей и напитками, выбранными заявителем.

113. Различные пища или напитки могут обладать разными свойствами и различаться по своему влиянию на лекарственный препарат для детей. Выбор заявителем пищи или напитков необходимо обосновать с точки зрения их фактического влияния на свойства препарата (например, приемлемость, совместимость и стабильность). Пища и напитки обычно являются нестандартизированными продуктами, и весь диапазон изменчивости невозможно изучить с помощью, например, исследований приемлемости и совместимости. В общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше необходимо привести четкие указания о том, какие пищевые продукты и (или) напитки, (при наличии), подтвердили свою пригодность для смешивания с лекарственным препаратом для детей. Если по результатам оценки смешивания с пищевыми продуктами или напитками установлена его нецелесообразность, соответствующие предупреждения необходимо включить в общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш, вместе с объяснением оснований для такого предупреждения. Если смешивание с пищевыми продуктами или напитками не изучалось, об этом также необходимо

указать в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше. Во всех случаях следует указать, что медицинский работник или пользователь несет ответственность за любое смешивание, не указанное в инструкции по применению.

114. Пользователя необходимо проинструктировать, что в целях облегчения введения всей дозы лекарственный препарат следует смешивать с небольшим количеством (например, одной ложкой) или другим обоснованным количеством пищевого продукта или напитка, и их необходимо принимать в течение четко определенного периода времени после смешивания. В исключительных случаях может потребоваться большее количество для обеспечения достаточной вкусовой привлекательности или растворения. Следует избегать применения больших количеств пищевых продуктов или напитков (например, одной полной чашки, стакана или порции пищи) из-за опасности того, что ребенок не может или не желает принять все количество и, следовательно, не получит полную дозу лекарственного препарата. Если ожидается, что разжевывание лекарственного препарата повлияет на его приемлемость и (или) функциональные характеристики, в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше необходимо четко указать, что необходимо избегать жевания после смешивания лекарственного препарата с пищевыми продуктами или напитками.

115. Если иное не обосновано, с помощью соответствующих исследований необходимо подтвердить совместимость лекарственного препарата с пищевыми продуктами или напитками. В общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше необходимо четко указать период времени, в течение которого лекарственный препарат после смешивания остается приемлемым,

включая информацию о любых ограничениях температуры пищевых продуктов или напитков.

116. Смешивание с пищевыми продуктами или напитками может повлиять на функциональные характеристики и фармакокинетические свойства препарата. Если предлагается смешивание с пищевыми продуктами и (или) напитками, следует проанализировать возможное влияние их на биофармацевтические характеристики лекарственного препарата. Может потребоваться оценка влияния на биодоступность лекарственного препарата, смешанного с пищевыми продуктами или напитками (в случае применимости к лекарственному препарату для детей), в зависимости от информации, которая доступна из исследований, проведенных во время разработки препарата, включая исследования у взрослых.

117. Если лекарственный препарат вводился после смешивания с пищевыми продуктами или напитками в клинических исследованиях, может не потребоваться дальнейшая оценка. Смешивание с пищей или напитками, как правило, не рекомендуется для лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества с узким терапевтическим диапазоном.

X. Система упаковки (укупорки), мерное устройство, устройство для введения и упаковка

1. Общие подходы

118. Систему упаковки (укупорки) и устройство для введения лекарственного препарата следует разрабатывать с учетом их использования в целевой возрастной группе (группах). При совместном использовании они должны обеспечивать надлежащее применение лекарственного препарата.

119. Если не обосновано иное, системы упаковки (укупорки) для использования детьми подросткового возраста должны быть дискретными и переносными и, где это целесообразно, позволять принимать индивидуальные дозы в школе, при занятии спортом и т.д. При необходимости, в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше необходимо указать, что лекарственный препарат следует использовать только в сочетании с указанным устройством для введения.

120. Целесообразно рассмотрение заявителями новых подходов по разработке упаковки и устройства для введения лекарственного препарата, улучшающих приемлемость лекарственного препарата, соблюдение ребенком предписанного режима терапии и удобство в уходе за ребенком при одновременном снижении риска случайного ошибочного употребления.

121. Система упаковки (укупорки) должна дифференцировать лекарственный препарат от кондитерских изделий и игрушек для снижения его привлекательности для детей.

122. Следует рассмотреть на практике удобство системы упаковки (укупорки) и устройства для введения. Например, некоторые флаконы, используемые для жидких лекарственных препаратов для приема внутрь, достаточно маленькие, что не позволяет удалить все содержимое для приема внутрь с помощью шприца соответствующей длины. Для других контейнеров требуется «шприцевый адаптер», представляющий собой втулку, устанавливаемую в горлышко флакона, в которую вставляется шприц для введения внутрь лекарственного препарата. Шприцевый адаптер позволяет успешно извлекать все содержимое контейнера.

2. Содержимое контейнера

123. Содержимое контейнера необходимо обосновать с точки зрения:

рекомендаций в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше по дозированию и его продолжительности для всех целевых возрастных групп;

случайных ошибок дозирования, особенно риска десятикратного превышения дозы;

случайного проглатывания всего содержимого;

приемлемости для пациента.

3. Дозирующее устройство

124. Особое внимание следует уделить простоте и правильности введения лекарственного препарата. Также необходимо рассмотреть критичность дозы, например, наличие крутой кривой зависимости «доза – фармакодинамический ответ» или узкий терапевтический диапазон.

125. Если не обосновано иное, жидкие формы лекарственных препаратов для детей следует поставлять с дозирующим устройством. При определении правильности дозирования будут иметь значение физические характеристики жидкой формы лекарственного препарата по отношению к дозирующему устройству. Для обеспечения правильного дозирования необходимо исследовать комбинацию лекарственного препарата и дозирующего устройства.

126. Возможны ситуации, когда заявляется отсутствие необходимости поставлять дозирующее устройство вместе с лекарственным препаратом для детей. В этих случаях следует

подтвердить, что правильное дозирование достигается с помощью различных широкодоступных дозирующих устройств, таких как дозирующие устройства в виде ложек и стаканчиков. Указания для пользователей должны быть конкретизированы в отношении вида используемого дозирующего устройства (устройств).

127. Следует проанализировать соответствие устройства для введения возрасту. Например, шприц для приема внутрь может обеспечивать более надежный способ введения жидкостей для приема внутрь в самых младших возрастных группах по сравнению с дозирующими устройствами в виде ложек и стаканчиков.

128. Необходимо оценить номинальный объем дозирующего устройства и его градуировку с точки зрения рекомендуемых доз, риска передозировки и получения меньшей дозы, а также доступности нескольких дозировок лекарственного препарата. При соответствующей очистке дозирующие устройства допустимо использовать при многократном дозировании при приеме внутрь. Указание по очистке дозирующего устройства (устройств) необходимо включить в общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш.

129. Если устройство специально сконструировано для введения правильных доз конкретного лекарственного препарата, например, дозирующее устройство в виде стаканчика для дозирования определенного количества гранул, название препарата должно отображаться на дозирующем устройстве во избежание его случайного использования для других лекарственных препаратов.

130. Некоторые дозирующие устройства, такие как шприцы для введения внутрь лекарственных препаратов, могут содержать некоторое «мертвое пространство». Значимость «мертвого пространства» возрастает по мере уменьшения дозируемого объема. В связи с этим

данный вопрос требует анализа. Следует подтвердить, что «мертвое пространство» незначимо для правильности дозирования, при дозировании минимального требуемого объема. Неправильная промывка шприцев и игл может привести к соответствующей передозировке при введении требуемого объема лекарственного препарата. Необходимо оценить риск такой передозировки для здоровья ребенка. В соответствующих случаях в общую характеристику лекарственного препарата и листок-вкладыш можно внести предупреждение о том, что нельзя промывать шприц и иглу.

131. Может потребовать особого внимания точность дозирующих устройств для лекарственных препаратов с крутой кривой «доза – фармакодинамический ответ» или узким терапевтическим диапазоном.

4. Другие устройства

132. Для путей введения, требующих использования специального устройства для введения, следует обосновать его пригодность для целевой возрастной группы (групп), например, масок для лица, небулайзеров.

133. К аспектам, требующим анализа, относятся простота введения лекарственного препарата ребенком или лицом, ухаживающим за ним, затруднения при введении в отношении детей, не желающих этого, а также надежность устройства в повседневной практике. Каждое необходимое устройство надлежит отпускать вместе с лекарственным препаратом, если только заявитель не может подтвердить, что устройство доступно в продаже.

XI. Информация для пользователя (общая характеристика лекарственного препарата и листок-вкладыш)

134. Заявители обязаны представить четкие указания для пользователя, обеспечивающие правильное и полное введение лекарственного препарата для детей. Эти указания должны учитывать различные сценарии введения лекарственного препарата детям от рождения до взрослого возраста. В ряде случаев следует предусмотреть указания, подходящие как для лица, осуществляющего уход, так и для ребенка. Инструкции для пользователей должны быть достаточно подробными в отношении детей, не желающих принимать лекарственный препарат, особенно если полное соблюдение режима приема лекарственного препарата критично для терапевтических результатов.
